

CED-Prädiktion

Serummarker und Mikrobiomveränderungen vor klinischer Manifestation nachweisbar

Immunvermittelte Erkrankungen wie chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) haben eine präklinische Periode, die viele Jahre vor dem eigentlichen Ausbruch der Erkrankung beginnt. Würde man diese Phase über Biomarker vorhersagen können, wären präventive CED-Strategien möglich, erläuterte Dr. Joanna Torres aus Lissabon (Portugal).

Auf dem Weg zu einer CED spielen neben genetischen Faktoren Einflüsse wie Rauchen, Ernährung, Hygiene und Umweltfaktoren eine Rolle. Die Initiation der Krankheit beginnt dann irgendwann mit Störungen der epithelialen Barriere des Darms, dem Verlust der Toleranz gegenüber komensalischen Darmbakterien und einer Dysbiose, vielleicht auch ausgelöst durch Infektionen, Medikamente oder andere Trigger. Erst dadurch kommt es zur Aktivierung von Immunantworten, zur Ausbreitung von autoinflammatorischen Prozessen und zu subklinischen Entzündungen, die dann irgendwann eskalieren und zur CED führen. «Würden wir die Kriterien verstehen, welche in diesen frühen vordiagnostischen Phasen aktiv sind, könnten wir vielleicht eine präventive CED-Strategie entwickeln und rechtzeitig intervenieren», betonte Torres.

Hinweise auf frühen Anstieg von Serummarkern

Ist ein Verwandter ersten Grades von einer CED betroffen, gilt dies als stärkster Risikofaktor für die Entwicklung einer solchen Erkrankung. In Querschnittsstudien wurde festgestellt, dass bei Erstgradverwandten von CED-Patienten die intestinale Permeabilität, die Calprotektin-Werte und bestimmte serologische Marker erhöht sind und die Bakterienzusammensetzung im Darm verändert ist. In zwei prospektiven mehrjährigen Längsschnittuntersuchungen waren jedoch auch bei den CED-Risikopatienten mit Erstdiagnose im Vorfeld weder die untersuchten Antikörperlevel noch die serologische Last verändert (1–3). Dagegen hatten in einer anderen Langzeitstudie mit 40 CED-Patienten 31 Prozent der Morbus-Crohn- und 25 Prozent der Colitis-ulcerosa-Patienten bereits vier Jahre vor der Diagnose einen Anstieg von Antikörpern gegen *Saccharomyces cerevisiae* vorzuweisen, während unter den gesunden Kontrollpatienten gleichzeitig keinerlei Anstieg zu verzeichnen war (4). In einer weiteren Untersuchung waren 39 Prozent der Morbus-Crohn- und 35 Prozent der Colitis-ulcerosa-Betroffenen positiv für mindestens einen Antikörper im Serum (5). Je kürzer der Abstand zur Erstdiagnose, desto höher war die Wahrscheinlichkeit für eine solche serologische Positivität. Auch die Entzündungsmarker IL-6 und hsCRP wurden bei späteren Patienten mit Morbus Crohn (MC, n = 83) und mit Colitis ulcerosa (CU, n = 90) schon Jahre vor der Diagnose in signifikant höherer Konzentration als in der Kontrollgruppe gefunden (6).

Die PREDICTS-Studie

Obwohl diese Studien einen wichtigen Beitrag zur Prädiktion von CED leisteten, hätten sie doch Limitationen, meinte Torres. Deshalb wurde mit der PREDICTS-Studie ein eigenes Projekt zum Thema gestartet.

Darin wurden und werden Serumproben von US-amerikanischen Militärangehörigen untersucht, die entweder unter Morbus Crohn (n = 100) oder Colitis ulcerosa (n = 100) leiden oder gesund sind (n = 100). Da im amerikanischen Militär alle zwei Jahre HIV-Tests durchgeführt werden, kann man auf eine grosse Zahl von Serumproben zurückgreifen, die man teilweise über zehn Jahre vor der CED-Diagnose gewonnen hatte. Erste Ergebnisse zeigen, dass Patienten, die bereits zum Diagnosezeitpunkt unter Komplikationen litten, schon sechs Jahre zuvor signifikant höhere Markerlevel aufwiesen (7).

Schon sehr frühe Weichenstellung?

Epidemiologische Studien zeigen, dass bereits sehr frühe Ereignisse in der Kindheit die Wahrscheinlichkeit für eine spätere CED beeinflussen. So scheinen Expositionen gegenüber Antibiotika in der Kindheit und während einer Schwangerschaft, aber auch die Geburt per Kaiserschnitt das spätere CED-Risiko zu erhöhen, so Torres. In der derzeit noch laufenden Meconium-Studie erwies sich das Mikrobiom von schwangeren Frauen mit (nicht aktiver) CED als signifikant verschieden von dem gesunder Schwangerer (8). Beispielsweise traten Enterobakterien gehäuft auf. Auch das orale Mikrobiom zeigte deutliche Unterschiede zwischen werdenden Müttern mit und ohne CED. Schliesslich wies auch das Mekonium der Neugeborenen von CED-Müttern eine andere Bakterienflora auf. So befanden sich im Kindspech solcher Säuglinge signifikant mehr CED-assoziierte Enterobakterien und Protobakterien, dagegen aber weniger Bifidobakterien als im Stuhl gleich alter Babys von gesunden Müttern. Hinsichtlich der Endbindungsart zeigten sich jedoch keine Unterschiede. «Wir verstehen immer besser, wie chronisch entzündliche Darmerkrankungen schon viele Jahre vor dem Auftreten klinischer Symptome beginnen», so Torres. «Diese präklinische Periode sollten wir nutzen.» ▲

Klaus Duffner

Quelle: Vortrag von Joanna Torres beim Jahreskongress der European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO), 14. bis 17. Februar in Wien.

Referenzen:

1. Hedin C et al.: Gut 2015
2. Torres J et al.: Gut 2016
3. Jossens et al.: IBD 2010
4. Israeli et al.: Gut 2005
5. Van Schaik et al Gut 2013
6. Lockhead P et al.: CGH 2016
7. Choung et al.: APT 2016
8. Torres J et al.: ECCO 2016 P735